

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

602

PAR
Henry-Léon-Justin POLLET
Né le 19 Janvier 1908 à Lille (Nord)

CONTRIBUTION
à l'ÉTUDE du BLEU de TRYPANE dans le
TRAITEMENT de QUELQUES AFFECTIONS
NERVEUSES et SPÉCIALEMENT du SYNDROME
PARKINSONNIEN POST-ENCÉPHALITIQUE

Président: M. MAURICE VILLARET, professeur.

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
Henry-Léon-Justin POLLET
Né le 19 Janvier 1908 à Lille (Nord)

CONTRIBUTION
à l'ÉTUDE du BLEU de TRYPANE dans le
TRAITEMENT de QUELQUES AFFECTIONS
NERVEUSES et SPÉCIALEMENT du SYNDROME
PARKINSONIEN POST-ENCÉPHALITIQUE

Président: M. MAURICE VILLARET, professeur.

1932

LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE
49, Boulevard Saint-Michel, 49
PARIS

LE DOYEN. . . M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	N...
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHÉRY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE . Neurologie et Psychiâtrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 CHEVALLIER ... Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI . Neuro-psychiâtrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et syphili-
 graphie.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) ... Pathologie médicale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

MM.

REITTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DU COURS DE CLINIQUE

ANNEXE, à TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI Clinique médicale.
 CHIRAY
 DEBRE
 BASSET Clinique chirurgicale.
 CHEVASSU
 HEITZ-BOYER .
 Mocquot

MM.

PROUST Clinique chirurgicale
 SCHWARTZ
 LE LORIER Clinique obstétricale.
 LEVY-SOLAL ...
 METZGER
 GUÉNIOT

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

MAUCLAIRE, professeur sans chaire ..	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

LE DOCTEUR MARCEL POLLET,

ET A MA MERE

En témoignage de mon affectueuse reconnaissance.

A MON COUSIN

LE DOCTEUR LÉON POLLET

Ancien Interne (Médaille d'or) des Hôpitaux de Paris,

*Que je remercie bien vivement
de m'avoir aidé de ses conseils.*

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE VILLARET,

*Que je remercie du grand honneur qu'il me fait,
et que j'assure de ma respectueuse reconnaissance
et de mon affectueux dévouement.*

A LA MEMOIRE DE MES MAITRES:

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GILBERT

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. LEJARS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. DESCOMPS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRINDEAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. RATHERY,

MONSIEUR LE DOCTEUR G. BROUARDEL,
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'hôpital Necker

MONSIEUR LE DOCTEUR J. HALLE
Médecin de l'hôpital des Enfants-Malades.

MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON
Médecin de l'Hôtel-Dieu.

MONSIEUR LE DOCTEUR A. TOURAINÉ
Médecin de l'hôpital Saint-Louis.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. RAVINA
Accoucheur des hôpitaux de Paris

Que j'assure de ma respectueuse reconnaissance.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU BLEU DE TRYPANE
DANS LE TRAITEMENT DE
QUELQUES AFFECTIONS NERVEUSES
ET SPÉCIALEMENT DU
SYNDROME PARKINSONNIEN POST-ENCÉPHALITIQUE

INTRODUCTION

On sait combien reste décevante la thérapeutique de certaines affections nerveuses, comme le parkinsonisme post-encéphalitique, la sclérose en plaques, certaines myélites chroniques diffuses d'origine indéterminée.

C'est dire l'intérêt de toutes les tentatives d'amélioration de ces maladies essentiellement rebelles, en particulier par la chimiothérapie à l'aide de substances à propriétés anti-infectieuses ou d'affinité neurotrope.

Nous avons eu l'occasion dans le service de M. le professeur agrégé Duvoir, que nous ne saurions trop remercier de sa bienveillance, d'observer plusieurs cas de ces affections traitées par le bleu de trypane, et c'est la technique et les résultats de cette thérapeutique que nous allons exposer.

HISTORIQUE

Le bleu de trypane a été d'abord employé par l'art vétérinaire dans le traitement de certaines lymphangites épizootiques, et dans les piroplasmoses canines.

En 1906 Nicolle et Mesnil ont découvert ses propriétés trypanocides, supérieures à celles du trypanroth.

En 1911 et 1912 Chevallier l'a utilisé expérimentalement pour bloquer le tissu réticulo-endothélial. Puis il l'employa en thérapeutique humaine dans des affections disparates et n'ayant guère de commun que leur incurabilité habituelle : cachexie tuberculeuse, démence précoce, manie aiguë, sclérose en plaques. Mais il n'obtient guère de résultats probants.

C'est seulement en 1929 qu'avec Schwob et Durandy, Chevallier obtint un succès remarquable dans un cas d'encéphalite léthargique, et des améliorations d'importance variable dans quatre cas de Parkinson post-encéphalitique.

Depuis, Laignel-Lavastine et Jean Sterne l'ont étudié dans quinze cas de syndrome de Parkinson d'origine encéphalitique, avec des résultats parfois remarquables, toujours encourageants.

APERÇU CHIMIQUE ET POSOLOGIE

Le bleu de trypane appartient au groupe des matières colorantes organiques, dont l'étude a fait de si brillants progrès depuis quelques années, et dont les applications thérapeutiques sont de plus en plus étendues.

Plus précisément le bleu de trypane fait partie des colorants diazoïques, c'est-à-dire présentant deux groupes



obtenus à partir des diamines, comme la benzidine pour le rouge Congo et pour le trypanroth, et la tolidine pour le trypanblau. Ce dernier dérive en effet de la diazotation de la tolidine, suivie d'une copulation avec un amino-naphtol disulfonate de sodium.

C'est une poudre bleu-noire, qui semble se conserver mal en solution, et nécessite donc une préparation extemporanée pour son emploi thérapeutique.

Elle est d'ailleurs très soluble, mais son altérabilité à la chaleur rend nécessaire une préparation aseptique dans des ampoules stérilisées à l'avance, et à l'aide d'eau distillée récemment bouillie.

Laignel-Lavastine insiste sur la nécessité d'avoir un produit très pur, condition du succès de cette thérapeutique

Notre bleu a été préparé par la maison Poulenc.

Nous l'avons expérimenté préalablement sur le lapin chez lequel l'injection intraveineuse de 1 cgr par kg. fut parfaitement tolérée.

D'ailleurs Chevallier avait jadis noté l'importance de l'écart entre les doses utiles et les doses toxiques, ce qui permet une marge de sécurité étendue.

Nous utilisons la solution aqueuse à 1 p. 100 en injection intra-veineuse.

Chevallier employait des doses de 1 à 6 cc. de cette solution, et le plus souvent 2 c.c. puis 4 c.c. ou 5 c.c. répétés à quatre ou huit jours d'intervalle.

Laignel-Lavastine injecte à intervalle de 3 ou 4 jours deux fois 1 c.c. puis trois ou quatre fois 2 c.c. en renouvelant la série d'injections après un mois de repos.

Nous avons pratiqué des séries de six ou de sept injections bihebdomadaires de 1 c.c. puis 2 c.c. L'injection doit être lente: il faut aspirer le sang dans la seringue, avant de pousser le mélange.

Lorsque par accident cependant une partie du liquide est injectée hors de la veine, on n'observe pas d'escarre. Comme on ne retrouve pas le bleu de trypane dans les divers excréta, il est vraisemblable qu'il s'accumule dans l'organisme, du moins pendant un certain temps; aussi est-il nécessaire d'espacer les injections et les séries d'injections.

D'ailleurs Chevallier, Schwob et Durandy avaient noté l'apparition d'une teinte sub-bleutée des muqueuses et même de la peau, qui pour eux est la condition même du succès thérapeutique. Cette coloration leur est apparue indépendante dans une certaine mesure

de la dose injectée; elle apparaît le plus souvent à la tête après une dose supérieure à 2 c.c. dès le deuxième jour. La face s'éclaircit quand le lendemain le tronc bleuit. Cette teinte persiste de un à dix jours suivant les doses et surtout suivant les prédispositions individuelles.

Pour Laignel-Lavastine et Sterne il ne semble pas que l'action thérapeutique soit liée au bleuissement du sujet. Ils tiennent au contraire l'apparition d'un léger reflet bleuâtre des conjonctives pour une indication de suspendre les injections.

Pour notre part ce n'est qu'après six ou sept injections, et parfois à la seconde série seulement que nous avons observé cette teinte, et cependant nous avons obtenu des améliorations incontestables.

Par contre nous avons vu à plusieurs reprises chez un de nos malades une teinte bleue franche apparaître le lendemain de l'injection sur une étendue de quelques centimètres carrés de part et d'autre du pli du coude. Comme l'injection avait été nettement intra-veineuse nous pensons que peut-être il s'agit là d'une diffusion dans le derme de la matière colorante.

INCIDENTS DE LA CURE

Chevallier et ses collaborateurs ont noté la possibilité, surtout si la dose dépasse 4 c.c. d'une fièvre modérée le lendemain de l'injection, et pouvant même persister le surlendemain.

Laignel-Lavastine et Sterne ont observé une véritable petite crise nitritoïde immédiatement après l'injection: rougeur de la face, larmolement, toux, tachycardie, élévation légère de la tension maxima, exagération du tremblement. Cette crise dure deux à trois minutes et est suivie de vaso-constriction avec pâleur, pendant quelques secondes.

Nous avons également observé cette crise nitritoïde chez quelques uns de nos malades. Mais elle a disparu après la troisième injection chez l'un, après la cinquième chez un autre: celui-ci avait paru se sensibiliser en quelque sorte, les quatrième et cinquième injections ayant exagéré le tremblement, les myoclonies faciales et les spasmes oculogyres qu'il présentait. Ultérieurement il a présenté une amblyopie transitoire après une injection, mais les autres furent bien tolérées, et son état nerveux s'est nettement amélioré, comme nous le verrons.

D'autre part, ayant pris la tension artérielle immédiatement avant et après l'injection chez deux sujets,

nous avons constaté non une élévation, mais une baisse légère de 1 cm des deux tensions maxima et minima sans autre phénomène concomittant.

Enfin chez deux malades, jamais l'injection n'a provoqué la moindre réaction, et chez un seul nous avons observé une réaction fébrile d'ailleurs légère de quelques dixièmes de degré.

Avant de discuter et comparer les résultats obtenus, présentons les observations de nos sept malades:

2 maladies de Parkinson post encéphalitique;

2 myélites de type Erb, mais d'origine indéterminée;

3 scléroses en plaques.

Une huitième malade parkinsonienne a été malheureusement perdue de vue après sa première injection de bleu de trypane.

OBSERVATION I

M. L.. Léon, âgé de 24 ans, employé aux abattoirs. —
Entre à l'hôpital Saint-Louis le 28 Juin 1932 pour fatigue générale et tremblement des extrémités. Le simple aspect du sujet fait penser immédiatement à une maladie de Parkinson et l'examen va confirmer ce diagnostic. En effet il a un facies figé, inexpressif; les yeux sont grands ouverts, les lèvres trémulantes; ses doigts ont un tremblement rythmé permanent. En outre sa démarche est raide, sans balancement automatique associé des bras, et sa parole est monotone et lente.

D'autre part on note le phénomène de la roue dentée, l'exagération des réflexes de posture, alors qu'il n'y a aucun signe d'atteinte pyramidale: réflexes tendineux normaux, pas de signe de Babinski.

Ce syndrome parkinsonien est l'aboutissant d'une longue évolution d'encéphalite épidémique qui a débuté en 1921 par de la somnolence avec fièvre et qui céda en deux mois au traitement salicylé intra-veineux. Mais en 1929, il eut une nouvelle poussée encéphalitique, ce qui ne l'empêcha pourtant pas de se marier et d'avoir une fille l'année suivante.

C'est seulement au début de l'année 1932 qu'est apparu le tremblement des mains et de la lèvre inférieure. Ajoutons qu'il ne présente aucun autre antécédent pathologique et que son examen viscéral n'offre rien à signaler.

On fait le 29 Juin 1932, une première injection intra-veineuse de 1 c.c. de solution aqueuse de bleu de trypane à 1 pour 100. Le malade a immédiatement après l'injection une véritable petite crise nitritoïde avec rougeur de la face et bouffées de chaleur; le lendemain et le surlendemain, il fait une légère fièvre à 38°. De plus le tremblement s'exagère les jours suivants et on note même plusieurs crises de spasme oculogyre. La deuxième injection faite le 2 Juillet produit des phénomènes analogues mais atténués, et les injections suivantes de 2 centimètres cubes les 6 - 9 - 13 et 18 Juillet sont bien tolérées, à part une diffusion locale du bleu, le lendemain d'une injection autour du point d'inoculation.

A ce moment le tremblement s'atténue, les crises de spasme oculogyre s'espacent et disparaissent. Le facies devient plus expressif, la parole plus aisée. La rigidité diminue, ainsi que les réflexes de posture; la démarche est plus souple.

La bradypsychie s'atténue; le malade se met à plaisanter. Jusque là presque confiné au lit, il peut remplir des fonctions d'aide de cuisine, et ne s'y montre pas maladroit. Et même pour sacrifier sans doute à la mode, il joue avec une certaine adresse au « yo-yo ».

Une seconde série de sept injections: la première le 20 Août, les suivantes les 27 Août, 3 - 7 - 10 - 14 et 17 Septembre n'amène guère d'amélioration plus sensible, et n'est pas suivie de troubles immédiats, à part le 10 Septembre quelques secondes après l'injection

une amblyopie transitoire durant 2 à 3 minutes. Le 12 Septembre l'examen du fond d'œil ne montre rien d'anormal. Cependant vers le 15 Septembre, il a fait, comme par une sorte de réactivation, une véritable petite poussée évolutive de son syndrome parkinsonien avec exagération du tremblement des membres, du mâchonnement et du spasme oculogyre.

Mais cette poussée a cédé en une semaine avec la continuation du traitement et il se trouve alors sensiblement dans le même état qu'après la première série d'injections.

OBSERVATION II

Mlle M... Germaine, 28 ans, domestique. — Entre salle André Léri pour fatigue générale et somnolences.

A l'examen, on est immédiatement frappé par son facies figé et inexpressif, sa parole monotone et la lenteur de ses mouvements.

En effet, elle présente une rigidité musculaire généralisée, sans tremblement appréciable.

Les réflexes de posture sont exagérés, alors que les réflexes tendineux, cutanés et oculaires sont tous normaux.

Mais, outre ce syndrome parkinsonien, la malade présente un adïposité considérable, avec règles rares

et peu abondantes, traduisant un syndrome adiposogénital.

Ces deux syndromes sont d'ailleurs la conséquence d'une encéphalite typique avec léthargie, diplopie et fièvre apparue en 1927 et suivie en 1929 de tremblement des membres prédominant du côté gauche.

Ajoutons que l'examen viscéral complet montre l'existence d'un souffle systolique mitral, lié à un rhumatisme articulaire aigu datant de 1925.

En résumé, il s'agit d'un syndrome de Parkinson post encéphalitique, compliqué de syndrome adiposogénital.

On commence le 28 Juin 1932 une série d'injections intra-veineuses de bleu de trypane en solution à 1 pour 100.

Cette première injection de 1 c.c. est suivie d'une réaction immédiate caractérisée par des bouffées de chaleur, rougeur de la face, sensation de vertiges avec éblouissements.

La seconde injection de 1 c.c. faite le 2 Juillet est suivie d'une réaction beaucoup moins intense ne durant que quelques minutes. Les injections suivantes de 2 c.c. faites successivement les 6 - 9 - 13 - 17 et 21 Juillet ne sont pas suivies de réaction sensible.

Depuis la 4^e injection, la malade se sent moins lourde; les mouvements se font plus aisément, les réflexes de posture et la rigidité musculaire sont moindres.

Enfin, si les règles sont toujours très espacées et courtes, la malade a maigri de 5 kg, bien qu'elle

s'alimente normalement et reste naturellement au repos.

OBSERVATION III

Madame C... 32 ans, *tourneuse de métaux*. — Entre salle André-Léri, le 20 Juillet 1932 pour troubles de la marche.

Le début en a été insidieux, il y a près d'un an. Elle ressentait après quelque temps de marche une faiblesse de la jambe droite avec douleurs lombaires, et sensation de fourmillements dans le membre inférieur droit. Tous ces signes l'obligeaient à s'arrêter, pour reprendre sa marche après quelques minutes de repos et ressentir ensuite les mêmes phénomènes.

Elle présentait somme toute des signes de claudication intermittente devenant de plus en plus accentués.

Six mois après apparaissent des troubles sphinctériens caractérisés par des mictions de plus en plus fréquentes.

Enfin la claudication s'est étendue à la jambe gauche il y a 1 mois, ce qui l'a décidée à consulter.

A l'examen, on peut noter les signes classiques d'une paralégie spasmodique des membres inférieurs de type Erb: avec contracture des extenseurs, parésie des fléchisseurs, démarche spasmodique, exagération

des réflexes tendineux des membres inférieurs avec clonus du pied et de la rotule et signe de Babinski bilatéral, abolition du réflexe cutané abdominal sans troubles sensitifs objectifs nets.

Pas de trouble appréciable aux membres supérieurs. Les réflexes pupillaires sont normaux, il n'y a pas de nystagmus, le fond d'œil est normal. Il n'y a rien de notable aux divers appareils; la colonne vertébrale est normale. Il n'y a pas de fièvre. L'état général est bon. Les urines sont normales. On relève dans les antécédents une salpingite opérée, mais pas de fausse couche.

On pratique le 21 Juillet une ponction lombaire qui montre un liquide parfaitement normal: 1 à 2 lymphocytes par millimètre cube 0, gr 20 d'albumine. Bordet-Wasserman négatif. Benjoin colloïdal normal.

Il s'agit en somme d'une paraplégie de type Erb d'origine indéterminée, sans qu'on soit autorisé à affirmer la syphilis nerveuse ou la sclérose en plaques.

Après quelques injections intra-veineuses de 1 gr. de salicylate de soude, on fait une série de sept injections de bleu de trypane de 2 c.c. chacune, entre lesquelles d'ailleurs on continue le salicylate.

Les injections de bleu de trypane sont parfaitement tolérées. On note à peine une très légère élévation thermique à moins de 38° les jours suivant la deuxième et la troisième injections.

A la fin de sa série, la malade trouve que sa démarche est plus aisée, que les fourmillements ont

cessé et surtout qu'elle n'a plus de mictions impérieuses.

Cependant les signes objectifs neurologiques restent sans changement appréciable.

OBSERVATION IV

M. B... Joseph, ouvrier d'usine, âgé de 36 ans. —
Entre à l'hôpital St-Louis le 25 Novembre 1931 pour troubles moteurs des membres inférieurs. Ces troubles ont été précédés de gêne progressive et de douleurs au niveau des jambes au cours de la marche qui est devenue de plus en plus sautillante et spasmodique. Au bout de 2 à 3 mois, cette paraplégie s'est accompagnée de tremblement intentionnel au membre supérieur.

A l'examen les réflexes tendineux des membres inférieurs sont exagérés, avec clonus du pied et de la rotule. Les réflexes cutanés plantaires se font en extension; les réflexes abdominaux sont normaux.

On note peu de troubles oculaires, sauf un peu de nystagmus dans les positions extrêmes du regard. La parole est un peu scandée et le sujet présente un tremblement intentionnel net. Comme troubles sensitifs on relève une hypo-esthésie bilatérale marquée du membre inférieur, avec quelques troubles vaso-moteurs légers (pieds froids).

Les troubles sphinctériens sont peu nets, à part une certaine pollakiurie.

A la ponction lombaire on trouve :

3 à 4 éléments par millimètre-cube.

0 gr., 40 d'albumine.

Le Bordet-Wassermann est négatif, mais la réaction du benjoin colloïdal est franchement positive.

L'examen du fond d'œil n'a rien montré d'anormal, le champ visuel est normal ainsi que l'acuité visuelle.

En somme il s'agit d'un malade atteint de sclérose en plaques, datant de moins d'un an. Il est traité d'abord par des injections intra-veineuses de vaccin T. A. B. à la dose de une à dix gouttes diluées dans 2 c.c. de sérum physiologique. Ce traitement bien supporté, à part une réaction fébrile (entre 38° et 39°) après chaque injection, ne donne guère d'amélioration.

On essaye alors la pyoformine en injections veineuses hebdomadaires (12 en tout).

La démarche est améliorée (peut-être s'agit-il d'une coïncidence) et le malade quitte le service pour y rentrer 15 jours après.

On fait alors une série d'injections de salicylate de soude par voie veineuse à la dose de 1 gramme.

Les piqûres faites tous les deux jours du 5 au 28 Juin ne donnent aucun résultat appréciable.

On commence le 29 Juin 1932 les injections intra-veineuses de bleu de trypane et on les poursuit successivement les 2 - 6 - 9 - 13 - 17 et 20 Juillet.

A la suite de cette série de sept injections, on observe une diminution du tremblement, de l'hypo-

thésie cutanée ainsi que des troubles vaso-moteurs (disparition de la sensation de pied froid).

Les injections sont bien supportées sans aucune réaction fébrile. On note seulement une accélération passagère du pouls qui passe de 70 à 80 ou 90 pendant quelques minutes, avec abaissement de 1 cm de la tension maxima.

Au cours d'une des injections, quelques gouttes de bleu de trypane furent accidentellement injectées hors de la veine. Il n'y eut qu'une légère douleur avec gonflement pendant 24 heures, puis résorption sans escarre.

Une deuxième série d'injections a été pratiquée depuis le 20 Août dans les mêmes conditions sans incident. Depuis, le malade estime qu'il marche plus facilement, avec moins de raideur; mais les signes paraplégiques objectifs persistent inchangés.

OBSERVATION V.

K... Stanislas, 46 ans, forgeron. — Entre le 15 Septembre 1932 à l'Hôpital St-Louis, pour vertiges, démarche hésitante et douleurs lombaires assez vagues s'irradiant dans les membres inférieurs. Ces troubles ont débuté assez progressivement il y a quelques mois, sans que le malade puisse préciser.

L'examen montre tous les signes d'une paraplégie spasmodique des membres inférieurs, avec signe de

Babinski, sans troubles sensitifs objectifs, ni troubles sphinctériens.

La démarche est à la fois sautillante et ébrieuse. On relève au niveau des membres supérieurs une certaine dysmétrie avec tremblement intentionnel discret et une légère adiadococinésie.

Pas de troubles oculaires.

Rien à noter aux divers appareils.

On ne relève pas d'antécédents suspects.

La ponction lombaire montre un liquide clair avec :
2 lymphocytes par millimètres-cube.

0 gr., 26 d'abumine.

Un Bordet-Wasserman négatif.

Et une réaction du benjoin colloïdal nettement déviée vers la droite.

Bien que le diagnostic prête à discussion, il paraît s'agir d'une sclérose en plaques. Le malade est soumis au traitement par le bleu de trypane; les injections sont très bien tolérées.

Le malade dit marcher beaucoup plus facilement, et bien qu'on connaisse la fréquence des rémissions spontanées dans cette affection peut-être y a-t-il lieu d'attribuer au bleu de trypane une part de cette amélioration.

OBSERVATION VI.

M... Jean, 44 ans, bûcheron, vient consulter le 20 Septembre 1932 pour troubles de la marche qui

consistent en une raideur surtout de la jambe gauche et une sensation d'engourdissement irradiant de la région lombaire gauche dans le membre inférieur correspondant. Ces troubles apparaissent après un certain temps de marche et disparaissent au repos. Ils ont débuté aux dires du malade, il y a une dizaine d'années. En outre ce sujet présente une certaine maladresse et quelques douleurs de la main gauche surtout après la fatigue.

Le malade attribue ces troubles à des traumatismes (coups de crosse violents) au cours de sa captivité en Allemagne.

L'examen dénote une démarche spasmodique, avec signe de Romberg assez net, dysmétrie au membre inférieur gauche, adiadococinésie au membre supérieur gauche.

Les réflexes tendineux sont vifs et même polycinétiques à gauche aux deux membres.

Il y a un signe de Babinski bilatéral.

Les réflexes cutanés abdominaux sont normaux. La sensibilité est normale à tous ses modes.

On ne note pas de troubles sphinctériens nets, ni de trouble des réflexes pupillaires.

L'examen viscéral reste normal.

On ne relève pas d'antécédents notables.

La ponction lombaire montre :

1,4 lymphocyte par millimètre-cube.

0 gr., 30 d'albumine.

Un Bordet-Wassermann négatif.

Une réaction du benjoin positive.

On fait une série d'injections de bleu de trypane. Dès la cinquième piqûre le malade dit marcher plus facilement et avec moins de raideur.

OBSERVATION VII

Mme G..., 27 ans, ménagère, entre dans le service le 3 octobre 1932 pour troubles de la marche. Ces troubles ont débuté il y a 2 ans à la suite d'un troisième accouchement. Elle notait à son lever une sensation de faiblesse de la jambe droite, augmentant avec la fatigue et qui a d'ailleurs cédé quelques mois après.

Mais au début de cette année 1932 la faiblesse a repris à la jambe droite et s'est étendue à la jambe gauche, et même la malade note une certaine gêne transitoire à la flexion des doigts de la main gauche.

Elle entre à l'hôpital pour ces troubles et on la traite pendant deux mois par des injections intra-veineuses de salicylate de soude.

Elle quitte l'hôpital peu améliorée au point qu'elle doit s'arrêter à deux reprises pour aller de l'hôpital St-Louis à la gare de l'Est. Cependant chez elle la marche s'améliore quelque peu, mais une nouvelle reprise de la maladie ramène la malade à l'hôpital, le 3 Octobre 1932.

A l'examen la marche est maladroite, titubante,

spasmodique. Ceci est surtout net quand on fait brusquement se retourner la malade.

Au repos la tonicité et la motilité ainsi que la force musculaire paraissent normales, à part la force des raccourcisseurs des membres inférieurs.

Les réflexes tendineux des membres inférieurs sont tous exagérés, surtout à droite où l'on note du clonus du pied. Il existe un signe de Babinski bilatéral.

La sensibilité paraît normale tant au point de vue subjectif qu'au point de vue objectif, à tous les modes.

Il n'existe pas de troubles sphinctériens ni génitaux.

Rien de notable aux membres supérieurs.

Il n'y a pas de troubles des réflexes pupillaires, ni de troubles de la vision; mais il existe un nystagmus latéral dans les positions extrêmes du regard.

On ne remarque pas de trouble apparent de l'élocution, bien que le fait qu'elle soit italienne rende difficile d'apprécier la modification possible du langage articulé.

On ne note rien d'anormal à l'examen des divers organes.

Les antécédents ne permettent pas de penser à un trouble pathologique quelconque; il n'y a en particulier aucun signe de spécificité.

Le jeune âge de la malade, l'évolution par poussées d'une telle paraplégie spasmodique, le nystagmus, font penser à une sclérose en plaques.

On pratique un examen du fond d'œil qui montre

une légère décoloration de la papille, et une ponction lombaire qui montre:

Une lymphocytose normale,

Une albuminose rachidienne de 0 gr., 42.

Un Bordet-Wasserman négatif.

Un benjoin colloïdal nettement positif.

Le salicylate de soude en injections intraveineuses n'ayant donné qu'une amélioration transitoire en Mars, on commence une série d'injections intraveineuses de bleu de trypane à 1 p. 100. qui en sont très bien tolérées sans aucune réaction.

Cependant la malade a eu le 12 octobre, quelques minutes après l'injection de bleu, une sensation de vertiges avec éblouissements et picotements dans le bras gauche.

Dès le 19 octobre, elle déclare que sa démarche est nettement améliorée, sans qu'on puisse noter d'atténuation des signes pyramidaux objectifs.

RESULTATS

Nous avons ainsi traité par le bleu de trypane sept malades:

- 2 Parkinson anciens post-encéphalitiques,
- 2 myélites de type Erb, d'origine indéterminée,
- 3 scléroses en plaques.

Bien qu'évidemment on doive se montrer réservé dans l'interprétation des résultats obtenus dans une expérimentation aussi peu étendue, il nous paraît possible de conclure que:

1° Les syndromes parkinsoniens, même assez anciens, puisqu'ils paraissent dater d'au moins 3 ans, ont été nettement influencés par le bleu de trypane.

Sans doute a-t-il son maximum d'action dans les encéphalites récentes, comme l'a dit M. Chevallier, mais il convient de l'essayer avec persévérance, même dans les cas anciens, comme l'a écrit M. Laignel-Lavastine.

Il semble que la rigidité soit le symptôme le plus vite amélioré, au point de permettre même une utilisation sociale de sujets jusque là entièrement inaptes.

Mais nous avons vu le tremblement s'atténuer également, sans autre traitement associé.

Les spasmes oculogyres les réflexes de posture

s'atténuent, mais nous avons vu persister le phénomène de la roue dentée et l'absence des mouvements automatiques et associés.

Les troubles psychiques semblent s'améliorer également.

Nous n'avons obtenu d'amélioration qu'après une série de plusieurs injections, et il semble utile de faire plusieurs séries successives comme l'a noté M. Laignel-Lavastine. Nous n'avons pas eu comme lui la chance d'observer d'amélioration dès la première injection.

Nous avons pu observer une sorte de réactivation de la maladie sous l'influence du bleu de trypane, mais celle-ci a cédé rapidement à la continuation du traitement.

2° Par contre nous n'avons pas observé d'amélioration objective bien nette même après deux séries de 7 injections chacune, dans la sclérose en plaques. Et ce contraste renforce encore la valeur du bleu de trypane dans le traitement du parkinsonisme. Peut-être agit-il mieux sur la rigidité extra-pyramidale que sur la contracture pyramidale.

3° Ceci explique également son peu d'effet dans les myélites de type Erb d'origine indéterminée, où nous n'avons guère observé qu'une diminution des troubles sphinctériens sans modification de la paraplégie spasmodique. Nous n'accordons en effet qu'une valeur relative aux dires de certains malades qui trouvaient leur démarche plus facile et moins raide après leur série de bleu de trypane.

CONCLUSIONS

I. — Le bleu de trypane, colorant diazoïque voisin du trypanroth et du rouge Congo, dont les propriétés trypanocides sont connues depuis longtemps déjà, semble posséder également un pouvoir thérapeutique appréciable dans certaines affections nerveuses rebelles, en particulier dans la maladie de Parkinson post-encéphalitique, comme l'ont signalé M.M. Chevallier et Laignel-Lavastine.

II. — On l'emploie en injection intra-veineuses bi-hebdomadaires par séries de 6 ou 7 injections de 2 c.c. de la solution aqueuse à 1 p. 100.

III. — Dans ces conditions, le bleu de trypane nous semble dénué d'une grande toxicité dans la plupart des cas, malgré certains incidents graves qui ont été observés. Les accidents éventuels consécutifs à l'injection (accidents voisins de la crise nitritoïde) nous ont paru, dans nos cas, sans grande gravité.

IV. — Nous avons pu constater les améliorations, au moins temporaires, qu'il a produites dans deux cas de syndrome parkinsonien post-encéphalitique déjà ancien. Il a agi en particulier sur la rigidité musculaire et sur le psychisme.

Par contre, ses effets furent médiocres dans les myélites de type clinique décrit par Erb, mais d'origine indéterminée, ainsi que dans les scléroses en

plaques où nous l'avons aussi expérimenté. Néanmoins, le caractère de ces affections rebelles jusqu'ici à toute autre thérapeutique, nous paraît justifier la poursuite de l'étude du bleu de trypane dans leur traitement.

On prolongerait son administration ou on modifierait sa posologie suivant les cas.

Vu:

Le Doyen,

BALTHAZARD

Vu:

Le Président,

MAURICE VILLARET

Vu et permis d'imprimer:
Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

LEBEAU ET COURTOIS. — Pharmacie chimique. *Pages 720 et seq.*

NICOLLE ET MESNIL. — Annales de l'Institut Pasteur. 1906. *Tome XX. page 417.*

CHEVALLIER, SCHWOB ET DURANDY. — Essai de traitement de l'encéphalite léthargique par le trypanblau. (*Bulletin de la société médicale des hôpitaux de Paris. 11 Octobre 1929 N° 26*).

LAIGNEL-LAVASTINE ET J. STERNE. Le traitement par le bleu de trypane des parkinsoniens post encéphaliques. (*Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris. 23 Mai 1932 N° 17*).

LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE — PARIS
